

UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA FECAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

UTILITY OF FECAL CALPROTECTIN IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

J.M. Vázquez-Morón¹, F. Argüelles-Arias², H. Pallarés-Manrique¹, M. Ramos-Lora¹

¹Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez. Huelva. ²Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La calprotectina fecal es un biomarcador que en los últimos años se ha confirmado como una herramienta útil en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Sus principales utilidades son diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal, detectar la presencia de actividad inflamatoria intestinal, monitorizar la respuesta al tratamiento e identificar la curación mucosa, predecir la recidiva clínica o incluso la recurrencia postquirúrgica. Actualmente, no están claramente definidos sus puntos de cortes óptimos para cada una de estas utilidades. No obstante, su elevada precisión para detectar actividad endoscópica la convierte en una herramienta de gran utilidad que puede permitir realizar un manejo más eficiente de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, calprotectina fecal.

Abstract

Fecal calprotectin is a biomarker that in recent years has been confirmed as a useful tool in the management of patients with inflammatory bowel disease. Its main uses are to diagnose inflammatory bowel disease, to detect inflammatory bowel activity, monitor response to treatment and identify mucosal healing, predict clinical recurrence or even post-surgical recurrence. Currently, its optimum cut-offs are not clearly defined for each of these utilities. However, its high precision to detect endoscopic activity makes it a very useful tool that can allow a more efficient management of patients with inflammatory bowel disease.

Keywords: inflammatory bowel disease, fecal calprotectin.

Introducción

En la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se produce una estimulación del sistema inmune que pone en marcha una cascada inflamatoria dirigida hacia una diana antigénica que hoy en día sigue sin conocerse. Esta respuesta inflamatoria conlleva la activación de una serie de mecanismos que como consecuencia suponen la liberación de una serie de moléculas al torrente sanguíneo, conocidos como biomarcadores serológicos, y también una serie de moléculas a nivel intestinal cuya concentración

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte s/n. 21005 Huelva.
juanma_cartaya@hotmail.com

Fecha de envío: 09/01/2017
Fecha de aceptación: 30/01/2017

podemos determinar en un análisis de las heces, son los denominados biomarcadores fecales^{1,2}.

En los últimos años ha habido un gran desarrollo de estos biomarcadores confirmándose que son herramientas útiles para diagnosticar la EII distinguiéndola de otras entidades como el síndrome de intestino irritable (SII) o cuadros infecciosos, establecer la presencia de actividad inflamatoria y determinar su grado, pronosticar la evolución de la enfermedad y monitorizar la respuesta al tratamiento o predecir la recurrencia postquirúrgica.

En definitiva, el amplio abanico de funciones que han demostrado tener los biomarcadores junto con la sencillez y bajo coste de su determinación los han convertido en herramientas fundamentales en el manejo de la EII.

Los biomarcadores serológicos son reactantes de fase aguda inespecíficos para esta patología, ya que sus niveles pueden aumentar en cualquier proceso inflamatorio sistémico. Además, se ha observado que su precisión para detectar actividad inflamatoria en la EII es limitada, sobre todo en la colitis ulcerosa (CU)³.

Los biomarcadores fecales han mostrado una mayor precisión en numerosos estudios realizados en los últimos años en los que se comparan con los biomarcadores serológicos en distintas utilidades. Dentro de estos, el más estudiado es la calprotectina fecal (CF), que ha demostrado tener una gran precisión en el diagnóstico de la EII, detectar actividad inflamatoria en enfermedad de Crohn (EC) y CU, utilidad como marcador pronóstico de evolución en los pacientes que alcanzan remisión clínica, utilidad como marcador pronóstico de recurrencia postquirúrgica previo al inicio de los síntomas y útil para monitorizar la respuesta al tratamiento con anti-TNF α ayudándonos a establecer que pacientes alcanzan la curación mucosa.

Calprotectina fecal

La calprotectina es una proteína fijadora de calcio y zinc que pertenece a la familia de las proteínas S-100. Tiene un peso molecular de 36 kDa. Está compuesta por tres cadenas peptídicas (dos de 14 kDa y una de 8 kDa). Es resistente al calor y a la proteólisis, sobre todo en presencia de calcio. Sus subunidades están fuertemente unidas y puede formar complejos no covalentes (en forma de di, tri y tetrámeros) dependiendo de la concentración de calcio que exista en el medio. Su secuencia genética está en el cromosoma 1. Esta proteína está presente en los neutrófilos representando el 60% de las proteínas citosólicas solubles y el 5% del total de las proteínas de estas células. También está presente en otras células como son monocitos, macrófagos, queratinocitos, células epiteliales, células pancreáticas e incluso en las células que componen las glándulas traqueales y en tejidos como la piel, pulmones, tracto gastrointestinal, mucosa oral, mucosa del cérvix uterino y en múltiples fluidos (suero, plasma, líquido cefalorraquídeo, fluidos orales, heces, orina o líquido sinovial)⁴.

La calprotectina es una molécula con múltiples funciones biológicas como son la traducción de señales intracelulares, formar parte de la estructura del citoesqueleto, marcador de la

diferenciación de las células mielomonocíticas, estimulación de la producción de inmunoglobulinas, factor quimiotáctico, regulación de la reacción inflamatoria, actividad antimicrobiana y efecto citotóxico induciendo la apoptosis (actividad antiproliferativa)⁵. Se le atribuye la denominación de proteína protectora debido a sus funciones reguladoras en el proceso inflamatorio. Por todo ello, la calprotectina parece ser una proteína importante en el interior de las células mieloides y extracelularmente en procesos inflamatorios, lo que ha suscitado la realización de una serie de estudio dirigidos a determinar su utilidad biológica y clínica.

Los niveles de la calprotectina se elevan en procesos inflamatorios correlacionándose con los niveles de neutrófilos en sangre y otros reactantes de fase aguda serológicos como son la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Desde el descubrimiento de la extracción y determinación cuantitativa de la calprotectina en muestras fecales, se ha generado un creciente interés en su uso como marcador de inflamación intestinal⁶.

Su cuantificación se realiza mediante una técnica de ELISA, sencilla y de bajo coste, con la que se obtienen unos valores que se consideran normales si son menores de 50 mg/L. Se necesita una única muestra de heces de escasa cuantía (5 g son suficientes), para determinar este marcador de modo fiable. Las muestras pueden ser guardadas hasta 3 días a temperatura ambiente sin observarse pérdida apreciable de su concentración⁷.

Se ha observado que la presencia de calprotectina en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal como se ha descrito en la EII⁸. Por consiguiente, se ha demostrado una estrecha correlación entre la concentración de CF y la excreción leucocitaria cuantificada mediante el marcaje de los leucocitos con el trazador radiactivo indio-111⁹.

Se han estudiado múltiples utilidades de la CF para la EII, tanto en EC como en CU. Es útil para el diagnóstico de la EII pudiéndola diferenciar de otras entidades como el síndrome de intestino irritable (SII). En diversos estudios se ha observado, en pacientes con diarrea crónica, que la CF ha mostrado una elevada correlación con la presencia de inflamación intestinal, demostrada mediante colonoscopia, presentando niveles significativamente mayores en los pacientes con EII con respecto a los pacientes diagnosticados de SII con una elevada precisión diagnóstica¹⁰. Dentro de la EII se ha observado que es una herramienta precisa para detectar y predecir la presencia de actividad inflamatoria en la EC e incluso establecer distintos grados de actividad. También ha demostrado tener valor pronóstico para identificar pacientes con mayor probabilidad de presentar una recidiva de la enfermedad. Del mismo modo, se ha demostrado que puede ayudarnos para predecir la respuesta a fármacos o la recurrencia postquirúrgica¹¹.

Utilidad de la calprotectina fecal en el diagnóstico de la EII

No existe ningún dato patognomónico que por sí sólo pueda alcanzar el diagnóstico de la EII. Por ello, el diagnóstico de

esta patología se basa en la combinación de una serie de datos clínicos, analíticos, radiológicos, endoscópicos e histológicos¹². Los síntomas clínicos son inespecíficos y suelen estar presentes en otros trastornos orgánicos y en patologías funcionales como el síndrome de intestino irritable (SII).

El uso de biomarcadores en pacientes con sospecha clínica puede ayudarnos para decidir que los pacientes con niveles elevados precisarán continuar el estudio con pruebas endoscópicas y radiológicas para evidenciar la probable existencia de patología orgánica. Los biomarcadores serológicos, como la PCR y la VSG, de forma aislada no presentan suficiente sensibilidad ni especificidad para el diagnóstico de la EII¹³.

Se han publicado varios estudios que han analizado la precisión de CF para diagnosticar la EII distinguiéndola del SII (Tabla 1). Ya en el año 2000, Limburg *et al*¹⁴ publican un estudio donde observan que, en pacientes con diarrea crónica, los niveles de CF son significativamente mayores ($p=0,0001$) en los pacientes que presentan en la colonoscopia datos de inflamación. Observan que, dentro del subgrupo de pacientes con procesos inflamatorios intestinales, las concentraciones de CF eran significativamente más altas entre los sujetos con EII. También en este mismo año, Tibble *et al*¹³ realizaron un estudio prospectivo con 220 pacientes, que presentaban síntomas clínicos, con el objetivo de establecer la precisión de CF para diferenciar que pacientes presentaban EC y cuales SII. Se observó que las concentraciones de CF fueron significativamente mayores en los pacientes con EC con respecto a aquellos con SII.

Posteriormente, se han realizado estudios similares en los que se ha determinado el nivel de CF en pacientes con síntomas clínicos, fundamentalmente diarrea crónica, observándose que aquellos pacientes que finalmente eran diagnosticados de EII tenían una concentración de CF significativamente superior a aquellos pacientes sin datos de inflamación a nivel intestinal. En estas publicaciones se ha estimado un punto de corte para CF con elevada sensibilidad y especificidad para alcanzar el diagnóstico de EII ayudándonos a distinguirlos de aquellos pacientes con SII¹⁵⁻¹⁹.

En otro estudio, Schoepfer *et al*²⁰ analizaron la exactitud de los biomarcadores fecales solos o en combinación con anticuerpos propios de la EII; neutrófilos anticuerpos citoplasmáticos (ANCA)

y el anticuerpo anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), en la discriminación de la EII con respecto al SII. Observaron que la precisión global de la CF para distinguir entre la EII y el SII fue del 89% (sensibilidad 83%, especificidad 100%). Sólo hubo un discreto aumento de la precisión (hasta el 91%) cuando se combinó CF con los anticuerpos.

En 2007, Von Roon *et al*²¹ realizan un meta-análisis de 30 estudios, con 5.983 pacientes incluidos, donde concluyen que la CF tiene una elevada precisión diagnóstica para diagnosticar la EII estimándose una sensibilidad del 95% y especificidad del 91%. Además, observan mayor precisión diagnóstica para diagnosticar EII en edad pediátrica que en adultos, con una mayor precisión para un punto de corte de 100 $\mu\text{g/g}$ con respecto a 50 $\mu\text{g/g}$. Éste meta-análisis también mostró que la CF fue superior a la PCR, VSG, ASCA y pANCA en el diagnóstico de la EII.

Un meta-análisis publicado en 2010, por Van Rheenen *et al*²², evalúa si el uso de la CF puede reducir el número de procedimientos endoscópicos innecesarios en el proceso diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de EII. Observan que la determinación de CF podría reducir hasta el 67% el número de colonoscopias realizadas en los pacientes adultos con esta sospecha diagnóstica. Aunque describen que la desventaja de utilizar esta estrategia en el cribado de EII sería obtener un diagnóstico tardío en el 6% de los adultos a causa de un resultado falso negativo.

La CF ha demostrado ser una herramienta con alta precisión para detectar pacientes con síntomas gastrointestinales que podría padecer una EII previo a la realización de la colonoscopia o pruebas radiológicas como TAC o entero RM. Esto supondría poder realizar una práctica clínica más eficiente, reduciendo el número de pruebas de alto coste en pacientes sin signos de alarma, que cumplan los criterios de Roma IV y que presenten niveles bajos de CF.

La principal limitación para utilizar la CF en el diagnóstico de la EII es la falta de existencia de un punto de corte exacto, aunque según los estudios publicados podrían utilizarse 50 o 100 $\mu\text{g/g}$. Tomar uno u otro punto de corte dependerá de lo exigente que queramos ser en la decisión de indicar la realización de la colonoscopia.

Tabla 1. Precisión diagnóstica de la CF para diagnosticar pacientes con EII distinguiéndola del SII

Estudio	Nº pacientes	Punto de corte ($\mu\text{g/g}$)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Limburg, PJ ¹⁴	110	100	94	83	63	93
Tibble, JA ¹³	220	30	100	97	86	100
Carroccio, A ¹⁵	70	170	100	95	75	100
Costa, F ¹⁶	239	50	81	82	88	74
Chung-Faye, G ¹⁷	148	25	80	74	87	65
D'Incà, R ¹⁸	144	80	79	74	92	53
Langhorst, J ¹⁹	139	50	82	84	89	74
Schoepfer, AM ²⁰	136	50	83	100	100	74

Utilidad de la calprotectina fecal en la detección de actividad inflamatoria en la EII

La identificación de la actividad inflamatoria es fundamental en los pacientes con EII. La evaluación de los síntomas clínicos no ha demostrado ser una herramienta útil para detectar de forma precisa la presencia de inflamación a nivel intestinal a pesar de la existencia de instrumentos específicos como el Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Se ha observado que hasta en el 70% de los pacientes que alcanzan la remisión clínica pueden presentar algún grado de actividad inflamatoria detectado en la colonoscopia²³.

Aunque la ileocolonoscopia con toma de biopsias se considera la prueba "gold standar" para valorar la presencia de inflamación intestinal en la EC tiene los inconvenientes de ser una prueba invasiva, con alto coste, disponibilidad limitada y riesgo de complicaciones. Si bien se han desarrollado una serie de índices endoscópicos específicos, como son el Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) y el Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), estos índices son difíciles de calcular e interpretar en la práctica diaria^{24,25}. Por todo ello, la realización de colonoscopias para monitorizar la actividad inflamatoria es muy complicada.

En este sentido se han desarrollado pruebas de laboratorio para ayudarnos a detectar, de forma indirecta, la presencia de actividad inflamatoria en la EII. Los biomarcadores serológicos son reactantes de fase aguda inespecíficos para esta patología ya que sus niveles pueden aumentar en cualquier proceso inflamatorio sistémico, por lo que se ha observado que su precisión para detectar actividad inflamatoria en la EII es limitada²⁶. En los últimos años se han identificado en las heces proteínas inflamatorias que han demostrado ser más precisas para detectar la presencia o ausencia de inflamación intestinal en la EII. Dentro de estos biomarcadores fecales, destaca la CF que en múltiples estudios ha demostrado tener una elevada correlación directa con los índices clínicos, endoscópicos e incluso histológicos. Se ha observado una mayor correlación con los índices endoscópicos e histológicos que con los clínicos^{27,28}. También, se ha observado que los pacientes con afectación exclusivamente ileal presentan valores inferiores

con respecto a la localización colónica e ileocólica, además de existir mejor correlación con los índices endoscópicos en ambas localizaciones con respecto a la ileal^{26,28}. Igualmente existe mayor correlación entre los niveles de CF y la actividad endoscópica en el fenotipo inflamatorio con respecto a los fenotipos estenosante o penetrante^{11,26,28}.

Varios estudios^{18,19,26,27,29-32} han analizado la precisión diagnóstica de CF para detectar la presencia de actividad inflamatoria en pacientes con EII (Tabla 2). Observan que existe una buena correlación positiva entre los niveles de CF y los índices endoscópicos (CDEIS y SES-CD para EC; Mayo y Rachmilewitz para CU). Además, en estos estudios se han estimado puntos de corte de CF, con la mayor sensibilidad y especificidad posible, con el objetivo de calcular la probabilidad de presentar actividad endoscópica.

En 2014, Lin *et al*³³ publican un meta-análisis en el que incluyen 13 estudios (744 pacientes con CU y 727 pacientes con EC). Obteniendo para un punto de corte de 50 µg/g una sensibilidad del 92% y especificidad del 60%, y para un punto de corte de 250 µg/g una sensibilidad del 80% y especificidad del 82%. Concluyen que la CF es un marcador fiable para evaluar la actividad en la EII observándose mayor precisión en la CU que en la EC.

Otro meta-análisis publicado en 2015 por Mosli *et al*³⁴ analiza 19 estudios (total de 2.499 pacientes) estimando para CF una sensibilidad del 88% y especificidad del 73% para detectar actividad endoscópica en la EII. Observa que CF es más precisa que la PCR y es más sensible en la CU que en la EC. Concluye que PCR, CF y lactoferrina fecal son biomarcadores útiles para detectar actividad inflamatoria en la EII pero que para el manejo individual de cada paciente debemos tener en cuenta el contexto clínico específico.

En general, los niveles de CF presentan una elevada correlación con los hallazgos endoscópicos. Se postula como un parámetro indirecto con gran precisión para establecer la curación mucosa en la EII. Además, puede ser un biomarcador útil para detectar la actividad inflamatoria residual en pacientes asintomáticos pudiendo optimizar el tratamiento en estos pacientes para lograr el objetivo de alcanzar la curación mucosa. Aunque,

Tabla 2. Precisión diagnóstica y correlación entre CF y actividad endoscópica en EII

Estudio	Nº pacientes	Tipo de EII	Índice endoscópico	Punto de corte (µg/g)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Correlación
D'Inca, R	31	EC	SES-CD	80	81	80	0,51
D'Inca, R	46	CU	Mayo	80	78	70	0,48
Af Björkesten, CG	64	EC	SES-CD	94	84	74	-
Langhorst, J	43	EC	SES-CD	48	81,8	80	0,35
Langhorst, J	42	CU	Rachmilewitz	48	81,5	72,3	0,49
Sipponen, T	77	EC	CDEIS	200	70	92	0,73
Schoepfer, AM	140	EC	CDEIS	70	89	72	0,75
D'Haens, G	87	EC	CDEIS/SES-CD	250	94	62	0,42
D'Haens, G	39	CU	Mayo	250	71	100	0,56
Lobatón, T	115	EC	CDEIS	274	76,4	97,2	0,78
Nancy, S	78	EC	SES-CD	250	71	78	0,53
Nancy, S	55	CU	Rachmilewitz	250	91	87	0,75

existe una gran heterogeneidad entre los diferentes trabajos debido a la falta de estandarización de la metodología diagnóstica, este hecho conlleva una falta de consenso en cuanto al punto de corte óptimo de CF para detectar actividad endoscópica.

Utilidad de la calprotectina fecal para valorar la curación mucosa y la respuesta al tratamiento en la EC

Actualmente sabemos que alcanzar la remisión clínica en los pacientes con EII no es un marcador pronóstico muy preciso para determinar un mejor curso de la enfermedad, sin embargo, existe una creciente evidencia que sugiere que aquellos pacientes que logran alcanzar la curación mucosa presentan un curso más favorable³⁵. Se ha observado que la tasa de recidiva en pacientes que alcanzan la curación mucosa es inferior que en aquellos pacientes que mantiene actividad inflamatoria residual³⁶. Alcanzar la curación mucosa también se asocia con menores tasas de hospitalización, de cirugía y de colectomía^{37,38}.

En 2004, Roseth *et al*³⁹ han demostrado que la normalización de la concentración de CF se corresponde con alcanzar la curación de la mucosa objetivada por colonoscopia. Analizaron en 17 pacientes con EC y 28 con CU con remisión clínica si presentar una normalización de la CF (<50 µg/g) se relaciona con presentar una colonoscopia sin lesiones. Todos los pacientes, excepto uno, que alcanzaron un valor de CF <50 mg/L presentaban una curación mucosa en la exploración endoscópica.

Otra de las utilidades que presentan los biomarcadores fecales, sobre todo de la CF, es la monitorización de la respuesta a los tratamientos pudiéndose valorar la eficacia de los mismos. La CF es un biomarcador que puede ayudarnos para detectar si se ha alcanzado la curación mucosa sin necesidad de realizar una colonoscopia. Para evaluar la respuesta al tratamiento se suele utilizar la evaluación clínica, pero poder disponer de una herramienta con elevada precisión para estimar con alta probabilidad la buena respuesta a los tratamientos permitiría un mejor manejo de los pacientes. Identificar pacientes con mala respuesta al tratamiento sería útil para evitar la exposición a ellos y disminuir la aparición de eventos adversos indicando la retirada del tratamiento. Ya que el objetivo que debemos alcanzar es la curación mucosa y confirmar si se ha logrado implicaría realizar colonoscopias repetidas. Por ello, aquellas herramientas alternativas con elevada precisión para detectar este objetivo son fundamentales en la práctica clínica. La disminución de los niveles de CF durante el tratamiento se asocia con una mejoría clínica, endoscópica e histológica.

Wagner *et al*⁴⁰ demostraron en un estudio con 38 pacientes (27 CU y 11 EC) la respuesta al tratamiento tras 8 semanas, fundamentalmente con mesalazina y azatioprina, según se alcanzara o no la normalización de los niveles de CF. Observaron que una normalización de los niveles de CF al final del estudio predecía una respuesta completa en el 100% de los pacientes. Aunque el 82% de los pacientes alcanzó respuesta clínica completa (índice Harvey-Bradshaw ≤5) no todos estos pacientes presentaron una bajada significativa de CF. Este estudio presenta las limitaciones de tener un número bajo de pacientes y de no realizar control de

actividad endoscópica, ya que probablemente un número elevado de pacientes con EC podrían presentar actividad inflamatoria subclínica al final de las 8 semanas de tratamiento.

En otros estudios se ha observado que un porcentaje de pacientes con EC que alcanzan la remisión clínica con corticoides pueden mantener niveles de CF elevados, por lo que probablemente no hayan alcanzado una curación mucosa persistiendo actividad inflamatoria residual^{23,41}.

Sipponen *et al*⁴² fueron capaces de demostrar una disminución significativa en la CF ($p=0,005$) en pacientes con EC que respondieron tanto clínica como endoscópicamente (SES-CD) tras realizar el tratamiento. No observaron cambio significativo en la concentración de CF en pacientes sin respuesta endoscópica.

También en otro estudio, Sipponen *et al*⁴³ evaluaron el papel de la CF como herramienta útil para monitorizar la respuesta al tratamiento con anti-TNFα. Seleccionaron a 15 pacientes con EC que comenzaron tratamiento anti-TNFα, se realizó ileocolonoscopia al inicio y a las 12 semanas de tratamiento utilizando el índice CDEIS para valorar la actividad endoscópica y el índice CDAI para valorar la evolución de la actividad clínica. Se determinó los niveles de CF basalmente, en la semana 2, semana 8 y semana 12. Tras 12 semanas de tratamiento los niveles de CF disminuyeron significativamente ($p=0,001$) y los cambios en la CF se correlacionaron con las modificaciones del CDEIS (correlación de Spearman; $r=0,561$, $p=0,03$). Concluyen que la CF es un marcador no invasivo útil para valorar la respuesta de la mucosa intestinal al tratamiento con anti-TNFα.

Utilidad de la calprotectina fecal para predecir recidiva clínica en la EII

El curso natural de la EII es impredecible, aunque típicamente se caracteriza por presentar períodos de remisión que se alternan con períodos de recidiva clínica en los que se exacerba la inflamación intestinal. También puede aparecer una evolución con cursos distintos como sería presentar una remisión prolongada tras el primer brote de actividad, tener una actividad leve durante los primeros años con un aumento de la gravedad posteriormente o presentar actividad clínica de forma crónica a pesar de los tratamientos instaurados. Un elevado número de pacientes con EII en remisión clínica presentan algún grado de inflamación residual en la mucosa intestinal²³. Estos pacientes se pueden detectar observando que presentan niveles elevados de CF a pesar de estar en remisión clínica.

Varios estudios han demostrado que la concentración de CF puede predecir la recaída en pacientes con EII en remisión clínica en un plazo de 12 meses. Ya en el año 2000, Tibble *et al*⁴⁴ realizaron un estudio con 80 pacientes (43 EC y 37 CU) en remisión. Observaron que la CF podía predecir la recidiva con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 83%.

En un estudio multicéntrico prospectivo, Gisbert *et al*⁴⁵ siguieron a 163 pacientes con EII en remisión clínica (89 EC, 74 CU). Los pacientes que presentaron recidiva clínica durante

los 12 primeros meses de tratamiento presentaban valores de CF, en el momento de la inclusión, significativamente mayores que los pacientes que mantenían la remisión (239 $\mu\text{g/g}$ vs 136 $\mu\text{g/g}$, $p < 0,001$). El riesgo de recaída fue del 30% para pacientes en remisión con CF $>150 \mu\text{g/g}$ y sólo de un 7% si el valor de CF $<150 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,001$). Costa *et al*⁶⁶ observaron que un nivel de CF $>150 \text{ mg/g}$ predecía un aumento de recidiva clínica en los 12 meses siguientes 14 veces mayor que los pacientes con niveles menores a dicho punto de corte. En pacientes con EC observaron que el riesgo sólo se aumentaba 2 veces. D'Inca *et al*⁶⁷ observan que los niveles medios de CF de los pacientes con EC que experimentan una recaída clínica en los siguientes 12 meses no fue significativamente superior al de los pacientes que no recidivaron ($p = 0,055$). Aunque sí observaron diferencias en el subgrupo de pacientes con EC colónica a favor de los pacientes que recidivaron (177 mg/Kg vs 75 mg/Kg , $p = 0,04$). Kallel *et al*⁶⁸ siguieron a 53 pacientes con EC en remisión clínica durante 12 meses. El 18% presentó una recidiva clínica durante el seguimiento. Los niveles medios de CF realizados inicialmente fueron mayores en el grupo de recidiva (381 mg/g vs 155 mg/g , respectivamente, $p < 0,001$). Se estimó que un punto de corte para CF de 340 mg/g presentaba una sensibilidad del 80% y una especificidad del 91% en la predicción recidiva clínica, lo que correspondía a un aumento del riesgo 18 veces superior. García-Sánchez *et al*⁶⁹ mostraron que el valor predictivo de CF fue similar en CU y EC con afectación del colon, pero menor en pacientes con EC ileal. Determinó un valor de CF $>120 \text{ mg/g}$ como predictor de riesgo de recidiva con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 60%.

La frecuencia con la que se debe realizar las determinaciones de la CF aún no está bien establecida. En el estudio STORI, publicado por Louis *et al*⁷⁰, observan que la CF comienza a aumentar sus concentraciones 4-6 meses antes de la recaída clínica. De este modo, monitorizar sus niveles cada 4 meses puede ser suficiente para detectar elevación de la CF y actuar modificando el tratamiento antes que el paciente presente una recidiva clínica.

Utilidad de la calprotectina para predecir recurrencia postquirúrgica en la EC

Actualmente disponemos de una serie de fármacos que han demostrado ser eficaces en el control de la actividad inflamatoria e incluso en la inducción de la curación mucosa. A pesar de la eficacia de estos tratamientos se ha estimado que hasta el 50% de los pacientes con EC requieren al menos una cirugía resectiva en los 10 primeros años de enfermedad, incluso esta cifra puede elevarse al 70-80% a lo largo del curso de la enfermedad⁵¹. La recurrencia clínica es la norma en estos pacientes, más aún si no realizan tratamiento de mantenimiento tras la intervención⁵². Se ha estimado que la recurrencia postquirúrgica puede aparecer hasta en un 20-30% de los pacientes al año tras resección ileal o ileocecal con un incremento del 10% en cada año posterior⁵³.

Se han realizado varios estudios en los últimos años para demostrar la precisión diagnóstica de la CF en la evaluación precoz y no invasiva de la recurrencia postquirúrgica. Orlando *et al*⁵⁴ demostraron que el nivel de CF determinado a los 3 meses tras la resección ileocecal en pacientes con EC es superior a CDAI, a la PCR y a la ecografía para predecir la recurrencia postquirúrgica. Estimó que un nivel de CF $>200 \text{ mg/L}$ a los 3 meses tras la intervención

quirúrgica muestra una sensibilidad del 63% y una especificidad del 75% para predecir recidiva postquirúrgica a los 12 meses tras la resección. Scarpa *et al*⁵⁵ observaron que no existían diferencias significativas en los niveles medios de CF ($p = 0,535$) en pacientes con recurrencia clínica con respecto a los que se mantenían en remisión tras la intervención quirúrgica. Igualmente, Lamb *et al*⁵⁶ tampoco observan diferencias significativas en los niveles de CF entre el grupo de pacientes que se mantiene en remisión endoscópica y los pacientes con recurrencia postquirúrgica ($p = 0,676$). Sorrentino *et al*⁵⁷ observan en 12 pacientes, que realizan tratamiento de mantenimiento con infliximab tras la resección quirúrgica, que existe una elevada correlación entre los niveles de CF y los hallazgos endoscópicos ($r = 0,84$) en la monitorización de estos pacientes durante 3 años de seguimiento. Yamamoto *et al*⁵⁸ también analizaron en un estudio con 20 pacientes con EC el valor pronóstico de CF para predecir la recurrencia postquirúrgica. Calculó que un valor de CF $>170 \mu\text{g/g}$, a los 6-12 tras la cirugía, estando el paciente en remisión clínica, determinaba una sensibilidad del 83% y especificidad del 93% para predecir la recurrencia postquirúrgica. Lobatón *et al*⁵² observaron que los pacientes que presentaban recurrencia postquirúrgica (índice de Rutgeerts i2-i4) tenían niveles de CF significativamente más elevados (98 $\mu\text{g/g}$ vs 234 $\mu\text{g/g}$, $p = 0,012$). Lasson *et al*⁵⁹, en un estudio con 30 pacientes con EC sometidos a resección ileocecal, ha observado que no existen diferencias en los niveles de CF a los 12 meses tras la resección quirúrgica entre los pacientes que presentan remisión endoscópica (i0-i1) con respecto a los que presenta recurrencia (i2-i4).

Recientemente, se ha publicado un meta-análisis⁶⁰ donde se han analizado 10 estudios con un total de 613 pacientes con EC intervenidos donde se analizó el valor pronóstico de CF para predecir recurrencia postquirúrgica. Se ha calculado que CF tiene una sensibilidad y especificidad agrupada del 59% y del 88% respectivamente. Se concluye que la CF es un marcador simple y no invasivo útil para evaluar la recurrencia en los pacientes con EC tras la intervención quirúrgica.

En otro estudio, recientemente publicado por Wright *et al*⁶¹, se monitoriza la actividad endoscópica y el nivel de CF a los 6, 12 y 18 meses tras la intervención quirúrgica. Estiman que un punto de corte de CF $>100 \text{ mg/g}$ identificaría a pacientes con recurrencia endoscópica con una sensibilidad del 89%, especificidad del 58% y valor predictivo negativo del 91%. En esta cohorte se podría haber evitado la colonoscopia hasta en el 47% de los pacientes sin recurrencia, aunque con el inconveniente de perder el 11% de los pacientes que presentaron recurrencia endoscópica.

De este modo, la monitorización de los niveles de CF cada 3-6 meses tras la intervención quirúrgica podría tener una gran utilidad para indicar la realización de la colonoscopia, con el objetivo de evidenciar recurrencia endoscópica previa a la aparición de síntomas. De este modo, se indicaría la colonoscopia en pacientes que presenten niveles de CF elevados (CF $>100 \mu\text{g/g}$ en pacientes de bajo riesgo y CF $>50 \mu\text{g/g}$ en pacientes de riesgo moderado). Aunque en pacientes de alto riesgo se debería continuar realizando la colonoscopia siempre entre los 6-12 meses⁶².

Utilidad de la calprotectina fecal en la decisión de la discontinuación del tratamiento con anti-TNF α

Un tema de interés en estos últimos años ha sido saber cuándo y en qué pacientes podríamos retirar los fármacos anti-TNF α con bajo riesgo de presentar una nueva recidiva clínica. Esta idea surge por los altos costes de esta terapia y por la preocupación sobre la seguridad de estos fármacos a largo plazo. La determinación de los niveles de CF en estos pacientes podría ser útil para ayudarnos a tomar esta decisión. En este sentido, Louis *et al*⁶⁰ publicaron los resultados de un estudio prospectivo (STORI) de pacientes con EC que, estando sin corticoides, presentaban remisión en tratamiento con infliximab durante al menos seis meses. Tras la retirada de infliximab se realizó un seguimiento de los pacientes observándose que la recidiva tras la retirada se asoció a diversos factores de riesgo entre ellos una concentración de CF ≥ 300 mg/g.

Conclusiones

Existe una elevada evidencia, generada fundamentalmente en la última década, que demuestra que la CF es un biomarcador con gran utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la EII. Aunque la gran limitación que presenta este biomarcador es que actualmente no están claramente definidos sus puntos de corte óptimos para cada una de las posibles utilidades. La sensibilidad y especificidad de la prueba puede variar según el punto de corte que determinemos en función del objetivo que queramos conseguir. No obstante, su elevada precisión para detectar actividad o remisión endoscópica la convierte en una herramienta de gran utilidad que puede permitir realizar un manejo más eficiente de los pacientes ayudándonos a tomar decisiones con seguridad sin necesidad de realizar pruebas más caras o invasivas.

Bibliografía

- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55: 426-31.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340:448-54.
- Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014; 59:829-837.
- Fagerhol MK, Anderson KB, Naess-Andresen CF, Brandtzaeg P, Dale I. Calprotectin (the L1 leukocyte protein). In: Smith VL, Dedman JR, eds. *Stimulus Response Coupling: the Role of Intracellular Calcium-Binding Proteins*. CRC Press Inc, 1990: 187-210.
- Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin. *J Clin Pathol* 1997; 50: 113-23.
- Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27(9): 793-8.
- Lundberg JO, Hellstrom PM, Fagerhol MK, Weitzberg E, Roseth AG. Technology insight: calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as novel markers of inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005; 2: 96-102.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006; 55: 426-316.
- Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(1): 50-4.
- Burri E, Beglinger C. Fecal calprotectin – a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13557.
- Smith LA, Gaya Dr. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (46): 6782-9.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 feb; 4(1): 7-27.
- Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-513.
- Limburg PJ, Ahlquist DA, Sandborn WJ, Mahoney DW, Devens ME, Harrington JJ, et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(10): 2831-7.
- Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem*. 2003; 49(6):861-7.
- Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis*. 2003; 35(9): 642-7.
- Chung-Faye G, Hayee Bh, Maestranzi S, Donaldson N, Forgacs I, Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13(11):1374-8.
- D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22(4):429-37.
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(1):162-9.

20. Schoepfer AM, Trummeler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 32-39.
21. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr; 102 (4): 803-13.
22. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010; 342: c3369.
23. Modigliani R, Mary JY, Simo JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-818.
24. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2131-2136.
25. Moskovitz DN, Daperno M, Van Assche G. Defining and validating cut-offs for the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2007; 132: S1097.
26. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-46.
27. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummeler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 162-169.
28. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28: 1221-9.
29. D'Haens G, Ferrante MD, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 2218-24.
30. Af Björkstén CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Färkkilä M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47: 528-537.
31. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuerq C, et al. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 1043-52.
32. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Morante F, Ruiz A, Rodríguez L, Guardiola J. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e641-51.
33. Lin JF, Cen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1407-15.
34. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun; 110(6): 802-19.
35. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(1):15-29.
36. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(2):463-8; quiz e410-61.
37. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(9):1295-301.
38. Froslié KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007; 133(2):412-22.
39. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39(10): 1017-20.
40. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, Sangfelt P, Carlson M. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5584-5589.
41. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 720-725.
42. Sipponen T, Björkstén CG, Färkkilä M, Nuutinen H, Savilahti E, Kolho KL. Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn's disease treatment. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 325-331.
43. Sipponen T, Savilahti E, Kärkkäinen P, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1392-1398.
44. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000; 119(1):15-22.
45. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(8):1190-8.

46. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54(3):364-8.
47. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F, et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(8):2007-14.
48. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Feki M, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 340-345.
49. García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, González-Galilea A, et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis* 2010; 4: 144-152.
50. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012; 142: 63-70.
51. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289-297.
52. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000; 87: 1697-1701.
53. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004; 187: 219-25.
54. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, Scala L, Scimeca D, Rispo A et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic postsurgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 17-22.
55. Scarpa M, D'Inca R, Basso D, Ruffalo C, Polese L, Bertin E et al. Fecal lactoferrin and calprotectin after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 861-869.
56. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, Neely D, Bergin FG, Hanson JM et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009; 96: 663-674.
57. Sorrentino D, Paviotti A, Terrosu G, Avellini C, Geraci M, Zarifi D. Low-dose maintenance therapy with infliximab prevents postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 591-9.
58. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: a prospective pilot study. *U Eur Gastroenterol J* 2013; 15: 368-74.
59. Lassen A, Strid H, Ohman L, Isaksson S, Olsson M, Rydström B, et al. Fecal calprotectin one year after ileocaecal resection for Crohn's disease – A comparison with findings at ileocolonoscopy. *J Crohns Colitis* 2014; Aug; 8 (8): 789-95.
60. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L, et al. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 feb; 21 (2): 315-22.
61. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Effect of intestinal resection on quality of life in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015 Jun; 9 (6): 452-62.
62. Schoepfer AM, Lewis JD. Serial fecal calprotectin measurements to detect endoscopic recurrence in postoperative Crohn's disease: is colonoscopic surveillance no longer needed? *Gastroenterology*. 2015 May; 148 (5): 889-92.